

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

THÈSE

N°
208

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean-Pierre-Marie ALAZARD

Né le 25 Juin 1913, à BORN (Aveyron)

Traitement des méningites
à streptocoque
par le p-aminophénylsulfamide
(1162-F)

Président : M. GUILLAIN, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

—
1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

THÈSE

N° _____

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean-Pierre-Marie ALAZARD

Né le 25 Juin 1913, à BORN (Aveyron)

Traitement des méningites
à streptocoque
par le p-aminophénylsulfamide
(1162-F)

Président : M. GUILLAIN, professeur

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

I. — Professeurs

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie médicale et générale
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie

Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie thérapeutique et climatologie

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique propédeutique
 Clinique de la Tuberculose
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte
 Clinique de neuro-chirurgie
 Clinique cardiologie
 Assistance médico-sociale

Professeurs sans chaire

MM.
 ROUVIERE.
 LÉON BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI.
 Robert DEBRE.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 ADRAMI.
 MONDOR.
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 HARVIER.
 TANON.
 BALTHAZARD
 LAIGNEL-
 LAVASTINE

FIESSINGER.
 CHIRAY.
 LOEPER.
 CARNOT.
 Marcel LABBE
 CLERC.
 LERESBOULLET
 NOBECOURT.
 H. CLAUDE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNEO.
 GOSSET.
 GREGOIRE.
 LENORMANT.
 TERRIEN.
 CHEVASSU.
 LEVY-SOLAL.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 MOCOQUOT.
 OMBREDANNE
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL.
 VILLARET.
 TROISIER
 MATHIEU.
 Clovis VINCENT.
 LAUBRY.

N...
 HAZARD.
 HOVELACQUE.
 MULON.
 OLIVIER.
 SANNIE.
 VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.
 AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 FENARD Henri Pathologie médicale.
 BERNARD Et. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.). Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 DOGNON Physique
 FUNCK-
 BENTANO Pathologie chirurgicale.
 FEY Urologie.
 GAILLARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.

MM.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES .. Pathologie chirurgicale
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie
 HUGUENIN Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOL .. Obstétrique.
 LAROCHE Guy. Pathologie médicale
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.

LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LEVY (M^{re} J.) .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-
 DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.

MM.

PIEDELIEVRE.. Médecine légale
 PORTES Obstétrique.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE ... Pathologie chirurgicale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-
 BERT Physiologie.
 HEITZ-BOYER.. Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale
 NEVEU-
 LEMAIRE.. Parasitologie.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 SCHWARTZ ... Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL ... Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE..
 AUBERTIN
 BRULE
 CPABROL
 DONZELOT
 DUVOIR
 LIAN
 PASTEUR- VAL-
 LERY-RADOT..
 SEZARY
 } Clinique médicale

MM

BASSET
 BROCO
 CADENAT
 GATELLIER ...
 MOURE
 QUENU
 VELTER
 } Clinique chirurgicale
 ECALLE
 METZGER
 } Clinique obstétricale

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé
 LEDOUX-LEBARD
 RUPPE
 WEILL-HALLÉ

Education physique.
 Radiologie clinique.
 Stomatologie.
 Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Mort pour la France

A MADAME ET MONSIEUR B. ALAZARD

Ma Tante et mon Oncle

Au moment où je mets la dernière main à ce modeste travail, je ne puis pas ne pas penser à vous à qui je dois tout ce que je suis aujourd'hui.

Puisse ma profonde affection vous dédommager des immenses sacrifices que vous avez faits pour moi.

A MADAME ET MONSIEUR A. ROUSTAN

Mes Cousins

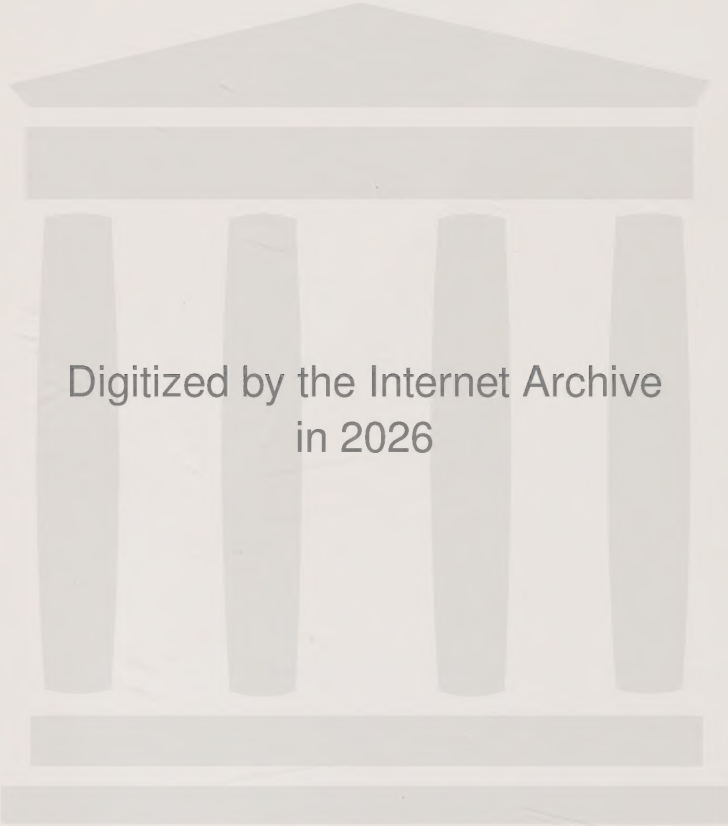
Qui m'ont encouragé de leur affection durant mes études à Paris.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MA FIANCEE

Avec mon amour.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GEORGES GUILLAIN
Professeur de Clinique des maladies du système nerveux
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de la Salpêtrière
Officier de la Légion d'Honneur

Qui a bienveillamment accepté la présidence de notre thèse. Hommage de vive et respectueuse gratitude pour le grand honneur qu'il nous a fait.

A MESSIEURS LES DOCTEURS LEHELLE ET THEVENARD
Médecins de l'Hôpital Laënnec

Qui ont bien voulu nous inspirer ce travail et guider de leurs judicieux conseils.

En témoignage de nos sentiments très respectueux et très reconnaissants.

A MON GRAND AMI

LE DOCTEUR SIMON CAMPS
Ex-assistant d'ophtalmologie à l'Hôpital Tenon

En reconnaissance de ses conseils d'ainé qu'il m'a prodigués avec tant d'amabilité.

Traitement des méningites à streptocoque par le p-aminophénylsulfamide (1162 - F)

INTRODUCTION

Depuis le jour où les travaux de PASTEUR, de KOCH, ont montré le rôle pathogène des microbes, on n'a pas manqué de faire des essais pour les détruire chez l'animal et chez l'homme. Ces essais n'ont pas été très continus et comme ils ont, en fait, presque toujours échoué, ils ont été interrompus par des périodes de découragement.

On a cherché d'abord à utiliser des produits chimiques qui sans avoir d'action spécifique contre les streptocoques, n'en jouissaient pas moins de propriétés antiseptiques générales. Puis au siècle de la vaccino et de la sérothérapie on a essayé d'obtenir un sérum dont l'action serait spécifique contre le streptocoque. Mais comme dans toutes les affections à cocci où interviennent des races multiples de germe, le sérum n'a pas donné dans tous les cas des résultats complets.

Devant la carence de la chimiothérapie non spécifique, devant l'insuffisance aussi de la sérothérapie qui tout en étant spécifique se heurte à des difficultés énormes dont la principale est bien la multiplicité de races de streptocoques a-t-on cherché à obtenir un produit chimique qui serait antistreptococcique.

Suivant l'exemple d'ERLICH, qui dès 1904, réalisa les premières études systématiques concernant l'activité des matières colorantes vis-à-vis des trypanosomes, d'autres auteurs ont continué dans cette voie et c'est Gérard DOMAGK,

à la suite des recherches qu'il fit avec les chimistes MIETZSCH et KLARER qui découvrit, en 1932, le pouvoir spécialement antistreptococcique de la Sulfamidochrysoïdine (Prontosil, Flavum et Rubiazol). Puis, naissent le rubiazol actuel ou azoïque de GLEY et GIRARD, produit coloré et le dérivé benzylique (septazine), produit incolore; mais ces nouveaux corps, plus compliqués, moins toxiques sans doute que le prontosil-flavum initial, ne semblent pas avoir une efficacité thérapeutique plus grande.

C'est seulement en 1935 que, pour la première fois, Mme J. TRÉFOUEL, NITTI et D. BOVET, décrivent la para-amino-phényl sulfamide ou 1162 F. Ces mêmes auteurs pensent que dans le prontosil la fonction azoïque n'est pas indispensable et que l'activité du produit est seulement due au p. amino-phényl-sulfamide qui entre dans sa formule. Les résultats expérimentaux confirment cette hypothèse, et les auteurs peuvent logiquement supposer que le prontosil n'est actif dans l'organisme contre le streptocoque que parce qu'il libère alors du sulfamide. L'organisme serait dans ce cas son propre pharmacien.

Cette découverte, venant après celle de DOMAGK, s'est montrée tout aussi importante car elle fournissait à la lutte anti-infectieuse une arme d'une simplicité inattendue peu toxique, incolore, tout aussi active que le Prontosil-Flavum contre les infections à streptocoque.

La découverte des propriétés thérapeutiques de l'aminophénylsulfamide fut immédiatement suivie par des essais cliniques très étendus, et, sous les noms divers de Sulfo-namide, Colsulanyde, en Angleterre; de Sulfanilamide aux Etats-Unis; de Prontosil-Album en Allemagne; de Septoplix, de Néo-Coccyll, en France, etc..., l'emploi du 1162 F a pris un développement extraordinaire.

Aussi, sans avoir la prétention de faire l'énumération complète des travaux de laboratoire ou des recherches cliniques qui ont été déjà faits sur ce sujet, nous aurons pour but dans cette thèse :

1° De rapporter quelques-uns des essais de laboratoire, essais d'ordre bactériologique et biologique, faits aussi bien

à l'étranger qu'en France, sur l'action antistreptococcique du 1162F et les modalités de cette action.

2° De citer plusieurs observations cliniques de malades atteints de méningite purulente à streptocoque guéris par l'emploi du 1162 F.

PREMIERE PARTIE

**DONNEES EXPERIMENTALES SUR L'ACTIVITE
DU PARAMINOPHENYLSULFAMIDE A L'EGARD
DES INFECTIONS STREPTOCOCCIQUES**

CHAPITRE PREMIER

Action du p. aminophénylsulfamide sur les infections à streptocoque

L'action du p. aminophénylsulfamide est particulièrement nette et caractéristique sur les infections streptococciques et l'on a utilisé pour la mettre en évidence des infections septicémiques par des souches hautement virulentes. La souris, déjà utilisée par DOMAGK dans ses premières recherches sur les azoïques, est l'animal de choix pour des comparaisons rapides; elle a fourni à différents auteurs des résultats très concordants pour les essais du 1162 F.

L'inoculation des streptocoques se fait généralement par voie intrapéritonéale et l'on utilise 100 à 1.000 doses mortelles de streptocoques, en sorte que les témoins ne survivent pas au-delà de 24 heures, quelquefois de 48 heures.

Le médicament est souvent administré par voie buccale, en suspension dans de la gomme adragante, quelquefois par voie sous-cutanée. L'on a noté, à ce propos, que la voie d'introduction est loin d'être indifférente; ainsi l'activité du sulfamide, par exemple, est plus forte lorsque le médicament est administré par voie buccale que lorsqu'il est injecté par voie sous-cutanée; le contraire se produit avec le « disulfamide ».

Voici quelques protocoles d'expériences empruntés à différents auteurs. Nous les exposons suivant l'ordre chronologique de leur publication dans la presse médicale de leur pays d'origine.

EXPERIENCES de M. J. et Mme J. TRÉFOUËL, NITTI et BOVET (Novembre 1935).

Activité du p. aminophénylsulfamide sur les infections streptococciques expérimentales de la souris et du lapin

La souris est inoculée avec une souche de streptocoque hémolytique Dig. 7 isolée d'une septicémie puerpérale mortelle. L'inoculation a été faite par voie intrapéritonéale

Expérience Trefouël Nitti, Bovet (nov. 35) souche streptocoque hémolytique Dig. 7 —

Culture 18 heures, bouillon ascite, dilution au tiers
1/200.000 cc. intrapéritonéal
Traitement immédiatement avant l'infection et le lendemain.
v. = survie, + = mort.

Dates	22	23	24	25	26	27	28	29
Témoins	+							
	+							
	+							
	+							
	+							
p-aminophénylsulfamide	V	+						
(1162 F)	V	V	V	+				
0,0025 buc.	V	V	V	V	+			
2 jours	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V
sulfamidochrysoïdine	V	V	+					
0,0025 buc.	V	V	+					
2 jours	V	V	V	+				
	V	V	V	+				
	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V

à la dose de 1/200.000 de cc. d'une culture en bouillon ascite au tiers, âgée de 24 heures. Dans ces conditions les cinq témoins sont morts en moins de 48 heures avec du

streptocoque dans le sang. Des six souris inoculées dans les mêmes conditions, ayant reçu par voie buccale à deux reprises, deux jours de suite 1,25 et 2,5 mgr. par 20 gr. de 1162 F, trois sont mortes entre le 4^e et le 6^e jour, et trois ont survécu plus de dix jours.

Se basant sur cette expérience, les auteurs ont recherché l'action thérapeutique sur le lapin. Une souche de streptocoque hémolytique d'origine animale (souche Pion), très virulente pour le lapin (1/10.000 de cc. intra-veineux est employée). Les animaux ont reçu par voie intra-veineuse, une demi-heure avant l'injection du produit, 1/500^e de cc. soit vingt fois la dose mortelle tuant les témoins en 15 à 30 heures. Le 1162 F a été administré par voie buccale, deux jours de suite, à des doses variant de 0,5 gr. et 1 gr. par kg. Dans un cas, 0,5 gr. ont déjà assuré une survie de deux jours par rapport aux témoins ; à plus fortes doses la survie, après deux jours de traitement, est plus longue, ne dépassant pas cependant une semaine. D'autre part les animaux traités présentaient une hémoculture négative dans les jours qui suivaient le traitement, et généralement jusqu'à la veille de leur mort.

Et les auteurs de conclure : « L'activité thérapeutique d'une molécule aussi simple, qui n'est pas elle-même une matière colorante, ouvre la voie à une étude systématique de chimiothérapie, comparable à celle qui a été poursuivie dans le domaine de l'arsenic pentavalent. »

EXPERIENCE de BUTTLE, GRAY, WALES
et DORA-STEPHENSON

Traitement des souris infectées avec du streptocoque
(souche Richard)

Comparaison entre le p. aminobenzenesulphonamide et le prontosil.

En juin 1936, les Anglais Buttle, Gray, Wales et D. Stephenson, dans un essai sur la protection des souris contre l'infection streptococcique par le p. aminobenzenesulpho-

Dose infectante de culture par cc (injection intra-péritoné.	Nombre appro- ximatif de streptocoques	Traitement	Nombre de souris sur 12 infectées mourant chaque jour après l' infection						Survivent 3 semaines
			1	2	3	4	5	6	6-15
10 - 9	5	Témoins non traités	0	5	3	1	.	.	.
10 - 7	500		4	7	1	.	.	.	.
10 - 5	50.000		7	5	.	.	.	.	.
10 - 5	50.000	PABS. 50 mg	0	0	0	0	0	0	0
10 - 5	50.000	" 10 mg	0	0	1	0	0	0	2
10 - 5	50.000	" 2 mg	0	0	1	2	1	1	1
10 - 3	5.000.000	" 50 mg	4	4	1	0	0	0	2
10 - 5	50.000	Pront. 10 mg	2	3	2	0	0	2	0
10 - 5	50.000	osil 2 mg	0	1	4	0	0	1	4

EXPÉRIENCE BUTTLE GRAY WALES ET STEPHENSON (juin 1936)

Souche Richard 10,5 cc. en injection intra-péritonéale (50.000 streptoc. environ)

Les médicaments étaient donnés par la bouche immédiatement après l'infection; les mêmes doses étaient répétées huit fois : 7 heures après l'infection, puis les 1^{er}, 2^e, 3^e, 3^e, 4^e, 5^e, 6^e, 9^e et 12^e jours après.

namide et d'autres substances dérivées confirment les résultats de Tréfouël, Nitti et Bovet. Ils comparent l'action du p. aminobenzenesulphonamide à celle du prontosil. Ils emploient une solution basique de sulphonamide car la solution acide provoquait, en injection sous-cutanée, une nécrose locale.

Dans cette expérience thérapeutique, ils font usage d'une souche de streptocoque hémolytique très virulent pour les souris, isolée d'une septicémie puerpérale (Richards) par le D. Colebrook; rendue plus virulente par passages successifs à la souris.

Le médicament est donné par la bouche immédiatement après l'infection et les doses sont répétées chaque jour pendant trois jours au plus. Car cette méthode d'administration s'est trouvée donner le maximum d'effet protecteur. En effet, dans les premières expériences que ces auteurs avaient faites, se basant en cela sur l'expérience princeps de Domagk, ils s'étaient rendu compte qu'en donnant en une seule fois la dose de médicament ils n'obtenaient qu'une survie de deux jours.

Dans le tableau I. très représentatif de ces diverses expériences nous constatons qu'à la dose de 2 mmg prontosil et sulphonamide sont d'un égal effet protecteur. A de plus fortes doses par suite de l'action toxique du prontosil la comparaison de l'efficacité thérapeutique des deux médicaments ne peut être soutenue. Et les auteurs anglais ajoutent « les médicaments protègent également en injections sous-cutanées. Cependant la protection obtenue par le paraminobenzenesulphonamide est meilleure que celle du prontosil ».

Mais sans doute, si un premier critérium de l'efficacité protectrice d'un médicament consiste dans l'évaluation du nombre de doses mortelles de cocci contre lesquelles ce médicament (administré dans les meilleures conditions de son activité c'est-à-dire immédiatement après l'infection) peut protéger nous pouvons en chercher un deuxième en calculant le nombre d'heures s'écoulant après le début de l'infection, après lesquelles l'administration du médicament est encore efficacement protectrice. C'est ce

qu'a fait Buttle et ses collègues. Nous résumons leur expérience dans le tableau II. Nous constatons que donné huit heures après le début de l'infection le médicament protège quatre souris. Après dix-neuf heures il n'assure la survie que d'une seule souris.

Les auteurs anglais conclurent en disant « le p. aminobenzenesulphonamide doit protéger contre les infections à streptocoque. Il a la même activité thérapeutique que le prontosil, cependant il est moins toxique si on l'administre par la bouche d'où il est possible d'obtenir une meilleure protection en le donnant à larges doses ».

EXPERIENCE de BLISS et LONG (Janvier 1937)

Effet curatif du p. aminobenzenesulphonamide sur la souris infectée avec du streptocoque β hémolytique

En janvier 1937, les Américains Eleanor, A. Bliss et Perrin, H. Long, de Baltimore, font des essais de laboratoire sur le pouvoir curatif du p. aminobenzenesulfonamide à l'égard de la souris infectée par du streptocoque bêta-hémolytique. Ils comparent en même temps avec une solution de prontosil.

Ils emploient quatre différents types de streptocoque β -hémolytique (Da, S24, Schw. et C203). Toutes ces souches sont extrêmement virulentes pour la souris. Ils injectent 100 à 1.000 doses minima mortelles, capables de tuer des souris régulièrement en quarante-huit heures.

Dans le tableau que nous reproduisons nous faisons figurer seulement les résultats obtenus par l'emploi d'une seule souche de streptocoque bêta-hémolytique (C. 203). Nous constatons que la solution de parasulfonamide est plus efficace que la solution de prontosil. La survie immédiate est plus prolongée et un plus grand nombre de souris sont en vie après une période de trente jours.

Les auteurs américains résument leur expérience en écrivant « nos observations sont en harmonie avec celles décrites par plusieurs investigateurs européens ».

Souche employée	Nombre souris	Nature du médicament	Durée du traitement	Dose mg	Nombre de souris mourant chaque jour après le début de l'infection							Surviv 1 mois
C 203	8 T				1	2	3	4	5	6	7	0
C 230	6	P.S. (1)	6 jours	181	3	5				1	1	2
C 203	6	PABS (2)	7 jours	90							2	4
C 203	6	PABS (3)	7 jours	117								6
C 203	10 T				8	2						0

EXPÉRIENCE DE LONG ET BLISS. SOUCHE C. 203, 100 A 1.000 DOSES MINIMA MORTELLES

1/1000.000 cc. strept., traitement 8 heures après l'infection et pendant les jours qui suivent.

(1) Prontosil en solution

(2) Sulfamide Dupont et Co

(3) Sulfamide Wintrop.

	Dose	Nombre de souris	Nombre de souris mourant chaque jour après l'infection										Survivant 10 jours
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Titration mortelle	50.000	12	9	3									0
d ₅₀	500	12	9	2	1								0
d ₉₅	5	12	0	7	0	0	0	1	0	0	1	0	3
p.aminobenzenesulfonamide 25 mmg per os	50.000	12	0	0	1	1	0	0	0	1	0	2	7
p.benzylaminobenzene-sulfonamide.50 mmg per os	50.000	12	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2	8
prontosil soluble 7,5 mmg sous-cutané	50.000	12	1	1	2	1	1	1	1	0	0	3	1

EXPÉRIENCE DE H. WHITBY

Le traitement est répété huit fois : au début de l'infection, puis 8 heures après, ensuite les 1^{er}, 2^e, 3^e, 4^e, 6^e et 9^e jours.

EXPERIENCE de LIONEL H. WHITBY (Juin 1937)

Efficacité du traitement des infections à streptocoque de la souris par le p. aminobenzenesulfonamide

Cet auteur anglais, assistant de pathologie à l'hôpital Middlessex de Londres, prend un groupe de douze souris du poids de vingt grammes chacune, qu'il inocule avec 10.000 doses mortelles d'une souche de streptocoque Richard. Chaque souris reçoit par la bouche vingt-cinq mmg de sulfonamide au début de l'infection, puis huit heures après, ensuite une fois par jour pendant sept jours. Pour comparer Whitby prend un autre lot de souris, également infectées, mais qu'il traite par du prontosil soluble. Et dans sa conclusion, il fait les remarques suivantes « cette expérience montre l'efficacité du traitement chimiothérapique contre les infections streptococciques de la souris. D'autre part, le prontosil soluble est moins efficace et plus toxique que le p. aminobenzenesulfonamide ».

Comme conclusion à ce premier chapitre sur l'activité du 1162 F à l'égard des infections à streptocoque produites chez les animaux de laboratoire nous emprunterons à Mme Tréfouël, MM. Nitti, Bovet, le tableau suivant, schéma représentatif des divers résultats obtenus par les expérimentateurs français ou étrangers.

Nous y constaterons que la supériorité du sulfamide (1162 F) sur la sulfamidochrysoïdine (prontosil-rubiazol) se manifeste d'une façon remarquablement constante. Seuls, en France, les résultats de Levaditi sont aberrants.

	NOMBRES DE souris	1 ^{er} JOUR	2 ^e JOUR	3 ^e JOUR	4 ^e JOUR	5 ^e JOUR	6 ^e JOUR	7 ^e JOUR	8 ^e JOUR	9 ^e JOUR
après l'inoculation										
Expérience 1 : Tréfouël, Nitti, Bovet (1936).										
Témoins.....	6	0								
Sulfamide (1162 F) per os, 0,0025 gr. 2 fois...	10	100%	90%	90%	80%	70%	70%	70%	70%	70 %
Sulfamido-chrysoidine (prontosil) per os, 0,0025 gr. 2 fois.....	10	100%	100%	80%	50%	50%	50%	50%	50%	50 %
Expérience 2 : Buttle, Gray, Stephenson (1936), Lancet 230, p. 1286.										
Témoins.....	12	3	0						du 6 ^e au 12 ^e jour	
Sulfamide per os, 0,002 gr. 8 fois en 12 jours..	12	100%	100%	92%	75%	67%	58%		50%	
Sulfamido-chrysoidine per os, 0,002 gr. 8 fois en 12 jours.....	12	100%	92%	58%	58%	58%	50%		17%	
Expérience 3 : Rosenthal, Bauer, Branham (1937). Publ. Health Rep., 52, p. 662.										
Témoins.....	10	0								
Sulfamide sous-cutané, 0,010 gr. 3 jours de suite.....	10	100%	90%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80 %
Sulfamido-chrysoidine sous-cutané, 0,017 gr. 3 jours de suite.....	10	40%	40%	30%	30%	30%	20%	20%	20%	10 %
Expérience 4 : Long, Bliss (1937). J. Am. Med. Ass., 108, p. 32.										
Témoins.....	10	2	0							
Sulfamide sous-cutané, 0,090 gr. au total en 7 jours.....	6	100%	100%	100%	100%	100%	100%			
Sulfamido-chrysoidine sous-cutané, 0,181 gr. au total en 6 jours.....	6	100%	67%	67%	67%	50%	50%			
Expérience 5 : Monogr. Inst. A. Fournier, Levaditi (1937).										
Témoins.....	5	1	0							
Sulfamide sous-cutané, 0,010 gr. 4 fois.....	5	100%	60%	40%	20%	20%	20%	20%		
Sulfamido-chrysoidine sous-cutané, 0,010 gr.. 4 fois.....	5	100%	100%	80%	60%	60%	40%	40%		
Expérience 6 : Raiziss, Severac, Moetsch Clémence (1938). J. of Chemotherapy, 14, p. 91.										
Témoins.....		24 à 48 h.	7 ^e JOUR		14 ^e / JOUR		21 ^e JOUR		28 ^e JOUR	
après l'inoculation										
		0								
Sulfamide per os, 0,010 gr. 5 jours.....	30			77%		63%		67%		67%
Sulfamido-chrysoidine per os, 0,010 gr. 5 jours..	30			77%		70%		63%		53%
Sulfamide sous-cutané, 0,010 gr. 5 jours.....	25			100%		80%		72%		64%
Sulfamido-chrysoidine sous-cutané, 0,010 gr. 5 jours.....	25			60%		40%		32%		28%

RESULTATS EXPERIMENTAUX SUR LA STREPTOCOCCIE DE LA SOURIS.
M. Mme Tréfouël, Nitti, Bovet (mai 1938)

Les tableaux ci dessus donnent la proportion p. 100 de souris survi-
vantes dans les jours qui suivent l'inoculation et le traitement.

CHAPITRE DEUXIEME

Modalités de l'action du p. aminophénylsufamide sur les infections streptococciques

Le mode d'action des dérivés sulfamidés a déjà fait l'objet de multiples recherches qui, poursuivies indépendamment les unes des autres, aboutissent à des conclusions qu'il n'est pas toujours facile de systématiser car elles ont pour point de départ des conceptions différentes. Bien que le recul manque encore on peut toutefois estimer que, dans l'ensemble, les hypothèses émises par les différents auteurs ont apporté plutôt des points de vue distincts dans l'interprétation du problème que des opinions susceptibles de s'opposer les unes aux autres.

Domagk, dans ses études sur la sulfamidochrysoïdine, a eu le mérite d'attirer l'attention sur le rôle important joué par les leucocytes au cours du traitement des infections expérimentales par les colorants sulfamidés. Il fut bientôt suivi dans son exemple par l'école de Bùrgers et par Levaditi et Vaisman qui ont insisté sur le fait que les médicaments sulfurés « agissent en activant le potentiel défensif de l'organisme », facilitant la leucocytose en neutralisant ou empêchant la formation des leucocytines et des hémolysines microbiennes et en s'opposant à l'encapsulation du streptocoque.

Mais il est hors de doute qu'un grand pas a été fait dans la compréhension du mécanisme de la chimiothérapie antistreptococcique du jour où l'on a utilisé dans les expériences de laboratoires le p. aminophénylsulfamide et où l'on put ainsi, par des expériences effectuées *in vitro*, mettre en évidence une certaine action directe de ce corps sur les germes microbiens.

Les premiers résultats ont été rapportés par Fourneau, Tréfouël, Nitti et Bovet qui ont décrit l'action du 1162 F

EXPERIENCE de LONG et BLISS (1937)

Effet bactériostatique d'une solution de Prontosil et du para-aminobenzènesulfonamide sur des *bouillons de culture de streptocoque Beta hémolytique d'une période d'incubation de 18 heures.*

I. — BOUILLON DE CULTURE SIMPLE.

Substance	Souche	
	Ellis	
	Inoculation de 1/10 ^e de cc. d'une dilution au 1/500.000 ^e d'un bouillon de culture de 12 heures.	C 203 Idem
Bouillon	75.000.000	70.000.000
Bouillon+Protosil S. 1 : 100..	20.000.000	50.000.000
Bouillon+Prontosil S. 1 : 1.000	25.000.000	70.000.000
Bouillon+PABS 1 : 1.000.....	4.000	3.000
Bouillon+PABS 1 : 100.000....	20.000	20.000
Bouillon+PABS 1 : 1.000.000..	3.000.000	2.000.000

II. — BOUILLON ADDITIONNÉ DE 50 % DE SÉRUM DE CHEVAL

Inoculation originale	Souche		
	Ellis 35	C. 203 60	Schw 47
Sérum de cheval 50 % dans le bouillon	240.000.000	250.000.000	260.000.000
d°) + Prontosil S 1 : 100.....	180.000.000	380.000.000	100.000.000
d°) + Prontosil S 1 : 1.000.....	170.000.000	250.000.000	
d°) + P.A.B.S. 1 : 10.000.....	8.500	10.000.000	30.000
d°) + P.A.B.S. 1 : 100.000.....	45.000	115.000.000	91.000.000
d°) + P.A.B.S. 1 : 1.000.000....	3.000.000	240.000.000	250.000.000

P.A.B.S. = para-aminobenzènesulfamide.

L'on voit que, *in vitro* comme *in vivo*, le 1173 F est totalement inactif.

ROSENTHAL, BRANHAM, MAYER, DOMAGK ont, depuis, reproduit des essais analogues et les ont étendus à d'autres germes. Dans tous les cas, l'activité du 1162 F a contrasté avec l'inactivité de la sulfamidochrysoïdine.

Les concentrations en sulfamide nécessaires pour que se manifeste l'action bactériostatique de ce produit sont relativement faibles, de l'ordre de grandeur de celles que l'on peut trouver et doser dans le sang et le liquide céphalo-rachidien des animaux et des malades traités. Nous groupons dans le tableau suivant les chiffres fournis par les différents auteurs.

1° Doses de p-aminophénylsulfamide actives <i>in vitro</i> .					
Effet	bactériostatique	bouillon	streptoc.	10 mgr./100 cc.	(Colebrook-Buttle (12)
—	—	sang humain	—	5,5-7,5	
Effet	bactériostatique	bouillon	—	0,1-10	Long-Bliss (48)
—	—	sérum cheval	—	0,1-10	Long-Bliss (48)
Effet	bactériostatique	bouillon	—	10-100	Nitti-Bovet (66)
—	bactéricide	eau peptonée	pneumo melitens.		
Effet	bactériostatique	bouillon	pneumo	0,2-100	
—	bactéricide	—	—		Rosenthal (75)
Effet	bactéricide	sang total (singe)	streptoc.	50	Buttle (8)
—	bactériostatique	sang dépouvé de leucocytes (singe)	streptoc.	50	Buttle (8)
<i>Culture de tissu</i>					
Action	bactéricide		streptoc.	100-1	Osgood (68)
—	bactériostatique		streptoc.	0,5-0,016	Osgood (68)
<i>Bouillon</i>					
Action	bactériostatique				
	faible		streptoc.	10	Osgood (68)
2° Quantités d'aminophénylsulfamide présentes dans les humeurs après administration buccale du médicament.					
			mgr. par 100 cc.		Auteurs
<i>Souris</i>	1 gr. par kg.	urine.	130-400		Füller (29)
<i>Lapin</i>	0,1 gr. par kg.	sang	5-10		(*)
		urine	50-100		
<i>Chien</i>	0,1 par kg.	sang	12		Marshall-
		liq. cép.-rac.	7		Emerson-
					Cutting (51)
	0,2 par kg.	sang	10,3-13,1		
		urine	269-910		(52)
	0,2 par kg.	sang	5,8-19,8		(52)
<i>Homme</i>	3 à 4,8 (voie buc.)	sang	5-12		Marshall-
					Emerson-
					Cutting (51)
		sang	3,6-9,1		<i>id.</i> (52)
		urine	55-196		
	après prontosisil	sang	0,93-2,2		Füller (29)
		urine	80-150		Füller (29)

Résultats obtenus par les différents auteurs sur les doses de 1162 F actives *in vitro* et les quantités de ce même produit présentes dans les humeurs après administration buccale du médicament.

L'on pouvait s'attendre, donc, à ce que le sang et les humeurs des animaux, après administration de p. aminophénylsulfamide, présentent tout au moins une certaine action bactériostatique. C'est ce que plusieurs expérimentateurs ont recherché à démontrer par divers essais de laboratoire.

Pour la première fois, les Anglais COLEBROOK et BUTTLE, utilisant la technique de Wright, ont mis ce fait en évidence. Ils ont constaté que le sang des malades traités par le p. aminophénylsulfamide présentait des propriétés bactéricides lorsqu'il était recueilli et ensemencé avec un nombre limité de streptocoques.

Voici, à titre d'exemple, le protocole d'un essai de ces auteurs :

COLEBROOK et BUTTLE, 1936

*Sang d'une malade atteinte de fièvre puerpérale
traitée par le p. aminophénylsulfamide.*

Technique de WRIGHT

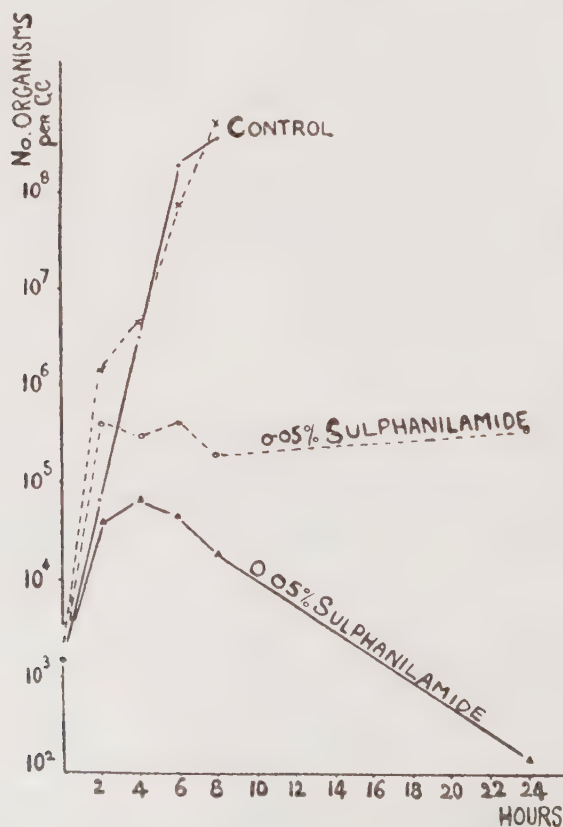
1 ^{er} test : 3 sept. 1936 (11 ^e jour de l'infection).				
Nombre de colonies se développant dans 60 mmc. de :	Période d'incubation	Nombre approximatif de streptocoques ensemencés (Souche Richards)		
—	—	14	43	225
Sang normal (L. C.).	8 h.	10	38	100-150
	24 h.	∞	∞	∞
Sang de la malade avant traitement au sulfamide	8 h.	8	31	100-150
	24 h.	∞	∞	∞
2 ^e test : 4 sept. 1936 (12 ^e jour de l'infection.)				
Nombre de colonies se développant dans 60 mmc. de :	Période d'incubation	Nombre approximatif de streptocoques ensemencés (Souche Richards)		
—	—	7	41	200
Sang normal (L. C.).	9 h.	5	33	80
	24 h.	∞	∞	∞
Sang de la malade trois heures après la 3 ^e dose de p-amino- phénylsulfamide (1,5 gr.)	9 h.	0	0	0
	3 jours	0	0	0

Ses essais ont été repris depuis avec des résultats variés. GAY et CLARK ont noté les propriétés bactériostatiques du sang de lapin défibriné et de son sérum lorsque cet animal avait été traité par le p. aminophénylsulfamide. Par contre, les américains LONG et BLISS n'ont observé que des résultats négatifs en opérant avec le sang sur le même animal.

EXPERIENCE DE BUTTLE

Vitesse de croissance des streptocoques sang de singe à 37°

(Les courbes contrôlées représentent les vitesses de croissance sans 1162 F. En pointillé, sang dépourvu de leucocytes, en traits pleins, sang normal).



Cependant, GRAY en utilisant l'exsudat pleural du lapin, a constaté que les humeurs acquéraient un pouvoir

bactériostatique important à la suite de l'administration de 1162 F.

Une fois les streptocoques altérés, inhibés dans leur croissance et intoxiqués à divers degrés par l'action directe du sufamide, ils n'offrent plus aux facteurs extérieurs qu'une résistance amoindrie; c'est à ce moment qu'interviennent dans la lutte entre l'infection et l'organisme, les facteurs naturels de défense et, en particulier, la phagocytose. Nous rejoignons ici les observations que DOMAGK, au début de la chimiothérapie antibactérienne, avait faites sur le rôle des leucocytes. Mais les essais de l'auteur allemand ne sont pas très concluants, car il utilisait du sang de lapin qui est un milieu de culture convenant mal aux expériences sur l'activité de l'aminophénylsulfamide *in vitro*.

Une expérience de l'Anglais BUTTLE permet d'apprécier déjà *in vitro* combien peut être grande l'importance du rôle des leucocytes: deux échantillons de sang, avec et sans leucocytes, sont additionnés de sulfamide, ensemencés avec du streptocoque hémolytique (1.200 cocciés par cc.) et comparés avec des sangs normaux.

Pendant les deux premières nous constatons aucune différence entre les différentes cultures; l'action du p. aminophénylsulfamide se manifeste très lentement; mais au bout de ce temps, nous observons que le sang dépourvu de leucocytes voit simplement la multiplication des streptocoques s'arrêter alors que ceux-ci disparaissent progressivement du sang total.

Ainsi, l'action du p. aminophénylsulfamide ne s'exerce qu'après un certain temps de latence, mais une fois ce temps écoulé, les micro-organismes cessent à la fois brusquement de se multiplier et deviennent en même temps, pour les leucocytes, une proie facile.

Quelle est exactement la transformation subie par les streptocoques qui les rend susceptibles d'être phagocytés? A LONG et BLISS le temps de latence nécessaire pour que s'exerce l'action de l'aminophénylsulfamide leur suggère qu'il pourrait s'agir d'une modification du métabolisme! Puis OSGOOD a émis l'hypothèse que l'aminophé-

nylsulfamide agirait en neutralisant l'exotoxine streptococcique, montrant à l'appui de sa thèse que les leucocytes restaient inchangés dans les cultures de streptocoques en présence de sulfamide, alors qu'ils étaient totalement détruits dans des cultures témoins.

La concordance des résultats groupés ici et qui correspondent à des expériences faites indépendamment les unes des autres et avec des techniques variées, nous permet de conclure que l'action thérapeutique de l'aminophénylsulfamide sur le streptocoque est une action directe, en ce sens :

1° qu'elle est exercée par l'aminophénylsulfamide lui-même, non transformé, et non pas sur un produit de transformation de sa molécule ;

2° qu'elle s'exerce sur le streptocoque ou sur l'agent pathogène lui-même qu'elle peut tuer (action bactéricide) ou dont elle est susceptible de diminuer la vitalité (action bactériostatique). L'effet immédiat de ce ralentissement de la vitesse de croissance et de cette augmentation de susceptibilité aux agents externes est alors de rendre les germes pus facilement phagocytés.

Et en terminant cette première partie de notre thèse où nous nous sommes volontairement astreint à ne rapporter que des observations de laboratoire nous soulignerons, pourtant, qu'en définitive c'est au clinicien qu'il appartient de juger sainement de l'efficacité des résultats de la thérapeutique des infections à streptocoques par le p. aminophénylsulfamide.

DEUXIEME PARTIE

QUELQUES OBSERVATIONS DE MENINGITES PURULENTES A STREPTOCOQUES, GUERIES PAR LE PARAMINOPHENYLSUFAMIDE

Les méningites purulentes à streptocoques forment une variété relativement rare de méningite, et ne représentent que 6 p. 100 (WILLIAMS et GOSLING), des cas rapportés de cette affection. Ces méningites, très rarement observées à l'état isolé, sont presque toujours secondaires à une infection des oreilles ou du nez; c'est-à-dire que ce sont surtout les oto-rhino-laryngologistes qui sont appelés à les reconnaître et à les traiter.

Leur pronostic était autrefois considéré comme très grave. Sur 37 cas observés au John's Hopkins Hopital pendant ces quinze dernières années, un seul cas de survie a pu être obtenu; et Gray en Amérique, d'après une statistique importante conclut que l'infection des méninges par le streptocoque, dans 97 p. 100 des cas, se termine par la mort.

Ces quelques chiffres suffisent à montrer l'exceptionnelle gravité naturelle de cette affection.

Depuis les progrès réalisés ces toutes dernières années dans le domaine de la chimiothérapie antistreptococcique, il semble que le pronostic des méningites dues au streptocoque se soit profondément modifié, et les cas de guérison publiés ne sont plus rares aujourd'hui, surtout depuis l'emploi, dans le traitement des méningites streptococciques, du para-amino-phényl-sulfamide, molécule simple et peu toxique.

OBSERVATION I

(Observation de MM. René MARTIN et A. DELAUNAY)
(*Presse Médicale*, 6 octobre 1937)

L'enfant Henri R..., âgé de 8 ans et demi, entre à l'hôpital de l'Institut Pasteur le samedi 1^{er} mars 1937, pour méningite cérébro-spinale.

L'affection a débuté, le dimanche précédent, par une légère céphalée occipitale. Le 30 avril, le médecin traitant a constaté chez le jeune malade une raideur de la nuque, avec léger Kernig, de la contracture, du délire et, surtout, une mydriase très intense de la pupille gauche, avec perte du réflexe à la lumière. Il a fait aussitôt une ponction lombaire qui a donné un liquide louche dans lequel un laboratoire de ville a mis en évidence des diplocoques à Gram négatif intracellulaires, peu nombreux, à moitié digérés. Devant ce résultat, le médecin a conseillé de faire du sérum antiméningococcique et a adressé le petit malade à l'hôpital Pasteur. Nous l'examinons le 1^{er} mai vers neuf heures du matin; nous nous trouvons en présence d'un syndrome méningé dont la symptomatologie est complète; mais ce qui nous frappe surtout, ce sont, outre les larges vésicules d'herpès au bord des commissures labiales, des troubles oculaires extrêmement nets. Il existe une mydriase très intense de l'œil gauche avec une abolition presque complète du réflexe pupillaire et un strabisme interne du même œil assez accentué. La photophobie est très marquée. Une ponction lombaire est pratiquée; on retire ainsi 35 cc. d'un liquide purulent, gris souris, qui s'écoule en gouttes très pressées. Se basant sur la réponse du laboratoire de ville et sur les caractères macroscopiques du liquide, on injecte dans les méninges 30 cc. de sérum antiméningococcique polyvalent et sous la peau, 30 autres cc. du même sérum.

L'examen immédiat du liquide céphalo-rachidien montre sur lame, au milieu de polynucléaires altérés, de rares cocci Gram + disposés en chaînettes. On ne retrouve pas de diplocoques Gram négatif. Le pourcentage leucocytaire donne 95 p. 100 de polynucléaires, 5 p. 100 de

mononucléaires; il y a 60 cgr. d'albumine et 83 cgr. de sucre. Le liquide céphalo-rachidien est ensemencé sur divers milieux.

Le dimanche matin 2 mai l'enfant est toujours délirant et agité; on fait une nouvelle ponction lombaire qui montre un liquide encore très trouble, un peu moins hypertendu que la veille, s'écoulant plus lentement et dans lequel, après centrifugation, on trouve un pourcentage cytologique semblable à celui du jour précédent : 95 polynucléaires, 5 mononucléaires, pour 100 éléments blancs. L'agitation de l'enfant est telle qu'il n'est pas possible de retirer plus de 20 cc. de liquide céphalo-rachidien qui sont remplacés par 20 cc. de sérum antiméningococcique.

Le 3 mai au matin, la température est de 38°8, les signes méningés sont plus marqués que jamais. Le délire est à son acmé, l'enfant paraît être dans un état désespéré. On retire 40 cc. de liquide céphalo-rachidien très trouble, hypertendu, et on injecte dans les méninges 40 cc. de sérum antiméningococcique B.

L'examen du liquide céphalo-rachidien prélevé le jour même donne une cytologie analogue aux précédentes. Ce liquide contient 60 cgr. de sucre, et 60 cgr. d'albumine. Sur lame, on trouve quelques cocci qui gardent la coloration de Gram. De nouveaux ensemencements sont pratiqués. C'est alors que nous parviennent les résultats de ceux faits l'avant-veille avec le liquide céphalo-rachidien. Le germe isolé est indiscutablement un streptocoque hémolytique. On arrête aussitôt le sérum antiméningococcique que l'on avait continué à injecter en l'absence d'une étiologie exacte et on décide de donner à l'enfant du sulfamide par la bouche, à raison de 1 gr. 50 par jour (un comprimé de Septoplix de 0,50 matin, midi et soir). Ce traitement devait, disons-le maintenant, amener une rapide amélioration.

Lorsqu'il fut institué, le cas paraissait désespéré. Les contractures étaient extrêmes. L'enfant était comateux, ne s'alimentait plus, perdait ses urines et tout le monde attendait sa mort d'une heure à l'autre. Or, le 8 mai, nous

le retrouvons nettement mieux, plus lucide; il se plaint de souffrir de maux de tête, mais sa nuque est un peu moins raide; en revanche son strabisme persiste. Les quatre jours précédents il a reçu, comme seule thérapeutique 2 gr. par jour et per os de sulfamide. On pratique alors une nouvelle ponction lombaire qui révèle un liquide céphalo-rachidien beaucoup moins trouble que lors des ponctions précédentes, s'écoulant lentement. L'examen de ce liquide donne les renseignements suivants : pas de microbes à l'examen direct, 75 p. 100 de polynucléaires et 25 p. 100 de mononucléaires, 500 éléments blancs par millimètre cube. Sucre 0 gr. 39. Le liquide est ensemencé sur gélose ascite : aucune colonie microbienne ne poussera.

Le 10 mai, la température n'est que de 37°4, le traitement par le sulfamide est continué, à la dose quotidienne de 3 gr. Une éruption apparaît sur les téguments, elle est généralisée, du type morbilliforme, mais prédomine pourtant aux avant-bras; elle n'est pas prurigineuse; elle sera d'ailleurs de peu de durée et disparaîtra après quelques heures. Le 11 mai, la fièvre ne dépasse pas 37°1. Après la nuit précédente qui fut excellente, il semble qu'on retrouve un enfant revenu à la vie. Le 12 mai, on fait encore une ponction lombaire. Le liquide, qui sort de l'aiguille, normalement, est presque absolument clair. On ne compte plus qu'une centaine d'éléments au millimètre cube; pour la plupart, des polynucléaires. Il n'y a pas de germes à l'examen direct, et l'ensemencement restera stérile. Sucre: 60 cgr. Le sulfamide est retrouvé dans le liquide céphalo-rachidien au titre de 1 mgr. 7 p. 100 (HALPERN). Le même jour est notée une seconde éruption tégumentaire également fugace.

Les troubles oculaires subsistent et un examen oculaire est fait le 28 mai. « L'enfant conserve une parésie du droit externe de l'œil gauche, une diplopie à la vision éloignée à gauche. Limitation de l'abduction de l'œil gauche. Fonds d'œil normaux » (Docteur MORAX).

Le 17 mai, l'état de l'enfant est excellent et on supprime l'ingestion du sulfamide donné les jours précédents à la dose de six, puis de deux comprimés par jour.

En résumé, il s'agit d'un enfant atteint d'une réaction méningée extrêmement violente, d'abord étiquetée « méningite cérébro-spinale » et traitée comme telle sans amélioration, bien au contraire, le pronostic, d'abord sévère, devenant en peu de temps désespéré. Par bonheur, les investigations bactériologiques établissent, dans ce syndrome nerveux, le rôle étiologique du streptocoque hémolytique, permettent un traitement spécifique par le sulfamide. Cette thérapeutique s'avère extrêmement active et, en quelques jours, donne une heureuse terminaison à ce cas clinique apparemment désespéré.

Cette observation d'une méningite streptococcique guérie par le para-amino-phényl sulfamide, est la première publiée en France. Les espoirs mis en ce médicament ont été confirmés par de nombreux cas publiés depuis.

OBSERVATION II

(Observation de MM. HALPHEN, René MARTIN et BIGNOTTI)
(*Les Annales d'Oto-Rhino-Laryngologie*, novembre 1938).

Bernard S..., âgé de 11 ans, a eu un passé chargé au point de vue pharyngé et auriculaire.

Bien que débarrassé depuis l'âge de deux ans de ses amygdales et de ses végétations, cet enfant est constamment enrhumé avec poussées de pharyngite ou d'adénite.

A 6 ans et à 8 ans, il a eu une otite double dont l'évolution fut traînante.

A 9 ans, il y a exactement deux ans, en plein été, un refroidissement et une pharyngite banale se compliquent pour la troisième fois d'une otite moyenne bilatérale qui nécessite une double paracentèse et qui quatre jours plus tard se transforme en méningite. Céphalée atroce, vomissements, raideur et Kernig, etc.

La ponction lombaire ramène un liquide trouble. Le Professeur DEBRÉ et le Docteur BOURGEOIS appelés en consultation conseillent une double trépanation immédiate. Les mastoïdes sont peu touchées. L'examen du li-

guide de la ponction devait d'ailleurs ultérieurement, par l'absence de germes constatés à l'examen direct, et à la culture, permettre d'étiqueter la méningite « méningite puriforme aseptique ».

L'enfant guérit vite de sa réaction méningée, plus lentement de sa double trépanation mastoïdienne au cours de laquelle naturellement, les méninges avaient été dénudées.

De plus, l'oreille gauche se cicatrise mal, une suppuration intermittente s'installe pendant tout l'hiver suivant. Mais depuis 1937, la guérison semblait définitive, les tympans étaient enfin cicatrisés.

Nous voici arrivés à l'histoire actuelle. Mars 1938.

Le 12 mars au soir, l'enfant se plaint de mal à la gorge, température à 38° et le lendemain le pharynx est rouge, et les ganglions cervicaux sont perceptibles et douloureux à la palpation.

La température atteint 39°, mais l'état général reste bon, lorsque dans la nuit du 15 au 16 le petit malade se plaint de son oreille droite. L'examen otoscopique montre un tympan à peine vascularisé, non bombant, et cependant le 16 au soir un écoulement spontané mais insuffisant, s'installe. L'otalgie n'est pas calmée., une paracentèse large est faite, le 17 au matin. Le soir la cicatrice rétro-auriculaire de la mastoïdectomie faite il y a deux ans est saillante, rouge, infiltrée, le pavillon de l'oreille décollé.

L'expression de la région amenant une évacuation abondante de pus par le conduit, on surseoit à l'ouverture mastoïdienne. La mastoïde récidivante ne guérit-elle pas souvent comme un simple abcès en bouton de chemise, par une simple contre-ouverture tympanale et l'expression mastoïdienne ?

Peut-être, mais en l'espèce ce fut une erreur, les méninges dénudées deux ans auparavant ne s'étaient sans doute pas recouvertes de bourgeons ou de tissus fibreux, elles devaient baigner dans le pus; en tout cas cliniquement au bout de quelques jours elles nous prouvèrent leur réaction.

En effet dans la nuit du 19 au 20 l'enfant est agité, se plaint encore de la tête, l'écoulement de l'oreille est très abondant. Une légère détente (38° et meilleure journée) nous conduit à la soirée du 21 où la céphalagie se complique de rachialgie légère. Température en hausse brusque. Aussi décidons-nous sans tarder de rouvrir largement la mastoïde.

Nous trouvons une vaste cavité pleine de pus, peu d'ostéite, méninges à nu, légèrement modifiées. Pas de fongosités.

L'amélioration due à l'intervention est de courte durée. Le lendemain soir, exactement 24 heures après l'intervention, l'enfant a un frisson, vomit, son teint est terreux, il répond difficilement aux questions qu'on lui pose.

Notre inquiétude est grande, car notre examen pratiqué à 7 heures du soir, montre l'existence clinique, évidente d'une nouvelle méningite. Raideur de la nuque. Kernig, trémulation, réflexes exagérés, constipation, alternative de somnolence et d'agitation extrême.

Nous pratiquons une ponction lombaire. Le liquide est louche, presque purulent, sous pression.

Le lendemain matin le laboratoire nous apprend qu'il existe des germes (cocci gram positifs groupés par 2 à l'examen direct, des cellules abondantes, non déformées, d'hyperalbuminose).

L'enfant répond à peine, la torpeur augmente, la température est à 40°5.

Le Prof. DEBRÉ, accouru à notre appel, reconnaît la gravité presque désespérée du cas mais déclare que s'il subsiste un espoir, c'est de conduire l'enfant à l'hôpital Pasteur où grâce au sulfamide on a pu ces derniers temps guérir des cas identiques.

L'enfant est transporté le matin même à l'Hôpital Pasteur dans le service de l'un d'entre nous.

A son entrée dans le service, le 23 mars, l'enfant est agité avec de temps à autres des phases de torpeur, il est pâle et la décoloration des conjonctives indique un certain degré d'anémie.

La symptomatologie du syndrome méningé est nette :

céphalée, photophobie, raideur de la nuque, Kernig, troubles vaso-moteurs révélés par la persistance de la raie méningétique, mictions involontaires.

Pas de modification des réflexes pupillaires ni des réflexes tendineux. Pas de signes de Babinski.

Pas de vomissement, mais constipation intense.

La température est à 40°2, le pouls régulier bat à 140. 32 respirations à la minute.

Il n'y a rien à signaler par ailleurs.

Une ponction lombaire est aussitôt pratiquée. Elle donne issue à un liquide purulent, gris-souris, peu hypertendu,ensemencé extemporanément sur gélose ascite. On en retire environ 15 centimètres cubes et on injecte à la place le même volume d'une solution tiédie au bain-marie de para-amino-phényl-sulfamide (solution saturée à 0 gr. 85 pour cent).

La ponction ne donne lieu à aucun incident.

Le liquide examiné immédiatement au laboratoire donne les renseignements suivants :

Eléments : 1.734, majorité de polynucléaires altérés et présence de nombreuses cellules endothéliales.

A l'examen direct : présence de cocci gram + disposés en chaînettes.

Albumine : 0 gr. 85.

Sucre : 0 gr. 29.

La culture de 24 heures donne naissance à des colonies fines extrêmement nombreuses. Le germe, identifié par M. COTONI est un *Streptocoque hémolytique*.

Le traitement institué comporte :

1° La mise au régime hydrique (boissons abondantes) que du reste le petit malade va prendre difficilement.

2° Le traitement de la constipation par l'administration de lavements et d'huile de paraffine.

3° Surtout l'administration de 3 grammes de sulfamide par la bouche (en comprimés de 0,50 cgr. de septoplix) et en injections intra-rachidiennes (solution à 0,85 %).

L'évolution de la méningite va être suivie chaque jour par des ponctions lombaires répétées, et l'élimination du sulfamide par des dosages de sulfamide dans le liquide

céphalo-rachidien, l'urine et le sang, pratiqués dans le laboratoire de chimie thérapeutique.

La journée du 23 est mauvaise. L'enfant s'agite, délire, a plusieurs mictions involontaires. Cependant le soir sa température a légèrement baissé : 39°9.

Le 24 mars, l'agitation persiste, de même que les signes méningés, mais l'amélioration thermique est sensible : 39°4 le matin, 39°2 le soir; le pouls est moins rapide.

A la ponction lombaire : liquide moins louche que la veille mais plus hypertendu. On injecte 15 centimètres cubes de solution de sulfamide dans l'espace sous-arachnoïdien.

Caractères du liquide examiné :

Éléments en aussi grand nombre que la veille.

Formule : 40 lymphocytes et 60 polynucléaires.

Pas de germes à l'examen direct, cultures positives après 48 heures.

Albumine 0,60. Sucre : 0,24.

Dosage de sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien 2 milligrammes pour 100 centimètres cubes.

On continue le même traitement, en portant toutefois la dose de sulfamide à 4 grammes par 24 heures, le taux de sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien n'étant pas assez élevé.

Le 25 mars l'enfant est beaucoup mieux, il est très lucide et ne souffre plus de la tête. La raideur semble un peu moins marquée.

La température à 38°4 le matin, fait le soir un crochet à 39°2. Malgré quelques mictions involontaires on recueille 400 centimètres cubes d'urines. La ponction lombaire donne issue à un liquide plus clair, hypertendu, contenant 800 lymphocytes. La formule leucocytaire montre une prédominance de polynucléaires (60%) très altérés. A l'examen direct on retrouve quelques chaînettes de cocci gram +. Les cultures ne poussent pas après 48 heures.

Albumine 0,40. Sucre 0,20.

Dosage de sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien : 3 milligrammes %.

Dosage de sulfamide dans le sang : 4 milligrammes %.

Dosage de sulfamide dans les urines : 100 milligrammes %.

L'enfant étant fortement cyanosé on ramène la dose de sulfamide à 3 grammes et on injecte 15 centimètres cubes intra-rachidien de solution à 0,85 %.

Une numération globulaire effectuée le 25 mars donne les résultats suivants :

Globules rouges	3.550.000
Globules blancs	11.400
Polynucléaires neutrophiles	75
Lymphocytes.	16
Moyens mononucléaires.	3
Grands mononucléaires.	6

La nuit du 25 au 26 est la première nuit calme.

Le 26 mars le mieux se précise. La température descend le matin à 38°; le soir à 37°8. Le pouls régulier est à 100. Bonne diurèse : 1 litre 200 centimètres cubes.

Le liquide céphalo-rachidien encore un peu trouble mais beaucoup moins gris que le premier jour, montre 1.300 éléments avec majorité de polynucléaires (52 %). Pas de germes, pas de cultures.

Albumine : 0,40. Sucre 0,48.

Dosage de sulfamide : L. C. R. : 3 milligrammes; urines 100 milligrammes pour 100 centimètres cubes.

La cyanose étant moins vive on reporte la dose de sulfamide à 4 grammes per os + 15 centimètres cubes intra-rachidiens.

A partir du 27 mars l'amélioration va se poursuivre jusqu'au 3 avril.

La température durant cette période de huit jours, oscille entre 37°4 et 38°. Le pouls toujours un peu rapide bat à 100, 110. La constipation est traitée par des lavements glycerinés et l'huile de paraffine. Il n'y a plus de miction involontaire, la diurèse donne une moyenne de 1.500 centimètres cubes d'urines par 24 heures.

La lucidité est complètement revenue. L'enfant calme, ne souffre plus, dort bien et présente une amélioration nette de son syndrome méningé : la raideur de la nuque, le Kernig persistent mais sont plus discrets.

Les ponctions lombaires sont espacées tous les deux jours. Le liquide déjà plus clair le 28 mars, devient presque limpide le 30. Le 2 avril, il n'y a plus que 200 éléments à la cellule de Nageotte, avec une majorité de lymphocytes (83 %). Pas de germe, à la culture. L'albumine est de 0,70 le 30 mars, de 0,50 le 2 avril, le taux du sucre remonte et atteint 0,69 le 30 mars. Cette hyperglycorachie, la diminution des éléments, l'augmentation du chiffre relatif des lymphocytes semblent les plus sûrs indices de l'amélioration humorale.

Le 28 mars, l'enfant reçoit encore 10 centimètres cubes de solution de sulfamide intra-rachidiens. Puis seul le traitement par la bouche est poursuivi. Il reçoit en 8 jours, 20 gr. 5 de sulfamide à une moyenne de 3 gr. par jour. La médication est parfaitement tolérée; la cyanose du début a disparu, bien que les doses de sulfamide n'aient pas été diminuées. Le passage du sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien bien qu'assez faible est satisfaisant (4 milligrammes le 30 mars).

Devant cette amélioration on diminue la dose quotidienne de sulfamide à 2 gr. 50 à partir du 31 mars. Cette dose devait se montrer insuffisante et une rechute devait survenir le 3 avril.

Le 3 avril, en effet, le pouls et la température remontent dans la journée. Le soir la température atteint 38°3. L'enfant est somnolent, se plaint de nouveau de la tête, perd l'appétit. On reporte la dose de sulfamide à 4 grammes.

Le 4 avril, la température le matin atteint 38°8. La plaie pansée régulièrement par le Dr HALPHEN est propre mais se cicatrise lentement. La ponction lombaire montre une reprise très nette de l'inflammation méningée; liquide louche gris-souris hypertendu (28 au manomètre de Claude avec bonne circulation du liquide céphalo-rachidien vérifié par la manœuvre de compression des jugulaires) 2.300 éléments à la cellule de Nageotte, fort pourcentage de polynucléaires (80 %). Pas de germes à l'examen direct, culture négative.

Augmentation du taux de l'albumine : 0,70.

Diminution légère du taux de sucre : 0,46.

On intensifie le traitement par le sulfamide : nouvelles injections intra-rachidiennes de solution de sulfamide à 0,85 % ingestion de 4 gr. 50, puis de 5 grammes de sulfamide par jour.

Sous l'effet de ces doses massives l'amélioration ne se fait pas attendre. La température de 38°6 le 4 au soir, descend en lysis pour atteindre 37° le 9 au matin. Les signes méningés s'estompent. Le liquide céphalo-rachidien se clarifie et le 10 avril il n'y a plus que 76 éléments à la cellule de Nageotte. Le sucre remonte et atteint 0,60 le 12 avril. Seul le taux d'albumine, dosée au tube de Sicard se montre toujours élevé (0,85 le 12 avril).

Sous l'influence des fortes doses de sulfamide ingérées, le taux de sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien augmente (6 milligrammes pour 100 centimètres cubes le 9 avril). Le médicament ne détermine aucun trouble, sauf peut-être une très légère éruption sur les membres inférieurs le 5 et le 6 avril. En particulier, il ne semble pas avoir d'influence sur l'hématopoïèse puisque une numération globulaire pratiquée le 7 avril donne comme résultat : globules rouges : 3.470.000, globules blancs : 13.000.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neurophiles	75
Lymphocytes	13
Moyens mononucléaires	10
Grands mononucléaires	2

A signaler cependant une légère polychromomatophilie, de l'anisocytose, de poïkilocytose.

Du 4 avril au 21 l'enfant reçoit 70 grammes de sulfamide à raison de 4 ou 5 grammes par jour. La température se maintient entre 37° et 38°8 malgré la persistance d'un léger degré de suppuration au niveau de la plaie opératoire. Les signes cliniques de réaction méningée rétrocedent complètement plus de raideur de la nuque, plus de Kernig. Le dernier pourcentage globulaire fait le 20 avril indique : 3.200.000 globules rouges, 7.000 globules blancs.

A partir du 21 avril, on baisse progressivement la dose quotidienne de sulfamide à 3 grammes, puis à 2 grammes et enfin à 1 gr. 50. L'examen du liquide céphalo-rachidien,

liquide d'apparence normale, fait le 21 avril, donne : 51,3 éléments au millimètre avec majorité de lymphocytes; 0,85 d'albumine et 0,48 de sucre.

Le 25 l'enfant commence à se lever, son poids, alors de 34 kg. 500, va atteindre 37,200, le 3 mai. Une dernière ponction faite le 5 mai, donne issue à un liquide limpide, un peu hypertendu, contenant 37,2 éléments au millimètre cube, 0,55 d'albumine et 0,57 de sucre.

L'enfant quitte le service le 13 mai. Il a pris, sans compter les injections intra-rachidiennes de sulfamide à 0,85 % depuis le 23 mars jusqu'au 7 mai, par la bouche, environ 150 grammes de sulfamide sans autres incidents qu'une cyanose passagère ayant cédé spontanément et une éruption discrète sur les membres inférieurs.

En résumé, il s'agit d'un enfant de 11 ans, ayant un passé chargé au point de vue pharyngé et auriculaire qui, à la suite d'une otite fit une méningite purulente avec présence de streptocoques hémolytiques dans le liquide céphalo-rachidien. Un traitement par administration de sulfamide à doses massives par la bouche associé à des injections de solution de sulfamide devait amener une amélioration rapide. Les doses de sulfamide ayant été diminuées trop précocement, une rechute bénigne se déclara. Elle fut enrayée par la reprise de fortes doses de sulfamide qu'il fallut poursuivre pendant longtemps pour obtenir la guérison complète. Bien que cet enfant ait reçu rien que par la bouche 150 grammes de sulfamide, on n'eut à déplorer aucun incident sérieux.

OBSERVATION III

*Observation de MM. Marcel OMBRÉDANNE et Paul THIROLOIX
(Les annales d'oto-laryngologie, nov. 1938).*

François M..., 9 ans. Au décours d'une congestion pulmonaire grippage grave fait :

Le 26 février 1938 : une otite suppurée droite, paracanthèse, écoulement séro-purulent très abondant contenant strepto et pneumo.

Le 7 mars : douleurs péri-auriculaires violentes, insomnie, otite suppurée gauche, paracentèse, écoulement séro-sanglant très abondant, douleurs très violentes.

Le 9 mars : mauvais état général, faciès plombé, insomnie absolue, recrudescence des douleurs mastoïdienne des deux cotés, température 39°6 aucun signe méningé.

Trépanation mastoïdienne bilatérale :

Destruction cellulaire étendue. Coques sinusiennes intactes. Dures-mère cérébrale et cérébelleuse non découvertes.

Du 9 mars au 6 avril : signes locaux : s'améliorant. Cependant la suppuration des deux conduits qui avait diminué à la fin de la première semaine reprend, abondante et épaisse.

Les plaies mastoïdiennes ont un excellent aspect, bourgeonnant et tendant à se refermer sans suppuration anormale.

Signes généraux : mauvais état général : l'enfant est pâle, tantôt prostré, tantôt agité. Inappétence; pas de frissons mais sueurs fréquentes et très abondantes, aucun signe méningé, aucun signe neurologique. Toux fréquente sans signes pulmonaires.

Température oscillante entre 37°5 et 38°5.

Pouls : constamment rapide à 100-110.

Examen de sang G. R. : 4 millions

Examen de sang G. B. : 23.000; 12.000; 19.000 à 3 examens successifs.

Fond d'œil : très légère stase papillaire droite

Le 6 avril : apparition d'une très légère raideur de la nuque et d'un peu de céphalée frontale.

Température : 39°5. Pouls : 120.

Le 7 avril : tableau de méningite confirmée. Kernig et raideur de nuque, Babinsky plus vomissements, céphalée violente,, etc.

P. L. :

Liquide clair (albumine 0,85);

240 lymphocytes (sucre 1,07);

Pas de germes à l'examen direct;

Recherche de B. K. négative.

Etant donné le passé pulmonaire de l'enfant (lésion cicatrisée d'un poumon), l'épisode pulmonaire tout récent, et la cuti-réaction très positive, le pronostic est des plus sombres.

Le 8 avril : l'enfant est couché en chien de fusil. La raideur est absolue. Kernig obnubilation.

Température 38°5.

P. L. :

Liquide trouble;

2.100 polynucléaires altérés;

Examen direct : cocci gram + ayant tous les caractères du streptocoque.

Le jour même on donne à l'enfant 2 grammes de septoplix par voie buccale en 12 heures.

Le 9 avril l'obnubilation diminue légèrement. L'enfant paraît un peu moins raide. Température 37°5.

P. L. :

1.000 polynucléaires;

Examen direct, pas de germes;

Culture, pas de germes.

Le dosage du sulfamide dans le liquide C. R. donne 5 milligrammes pour 100 centimètres cubes, ce qui indique une bonne perméabilité méningée puisqu'il n'a absorbé que 2 gr. en 12 heures, par voie buccale.

Traitement : septoplix, 4 grammes par la bouche.

Le 10 avril : amélioration évidente : la céphalée régresse, la raideur diminue et permet à l'enfant de s'asseoir dans son lit.

Le faciès est meilleur.

La suppuration des deux conduits a brusquement cessé.

Température 37°. Pouls 100.

P. L. :

Liquide trouble mais stérile;

162 éléments; albumine 0,15; sucre 0,64 (polynucléaires);

Le dosage du sulfamide dans le liquide C. R. donne 6 milligrammes par 100 centimètres cubes;

Réinfection rachidienne de 20 centimètres cubes de solution de septoplix à 0,85 %.

Traitement : septoplix 3 grammes par la bouche.

Le 11 avril : l'enfant est absolument transformé. Les signes méningés diminuent; l'obnubilation a disparu. Il ne vomit plus, dort calmement. Cyanose légère, oligurie. Il recommence à s'alimenter sans vomir.

Température : 37°8.

P. L. :

Liquide stérile;

149 éléments;

Dosage de sulfamide 7 milligrammes;

Réinfection de 2 centimètres cubes intrarachidien de solution.

Traitement : septoplix 3 gr. 50 per os.

Le 12 avril la régression du syndrome méningé continue;

Les conduits sont secs;

Les plaies mastoïdiennes sont presque fermées;

La cyanose est toujours assez marquée;

L'oligurie a cessé après sérum sous-cutané et rectal.

Température 37°5. Pouls 100.

P. L. :

80 éléments

polyn. 44.

Lympho 56

Dosage de sulfamide 6 mil. pour 100 centimètres cubes.

Réinjection de 20 centimètres cubes intrarachidien.

Traitement : septoplix 2 gr. 50 per os.

Le 14 avril : l'amélioration continue : toute raideur a disparu.

P. L. 32 éléments :

polyn. 4

lympho 28

Température 37°-37°5; pouls 100.

Du 14 au 30 avril : l'enfant n'a plus aucun signe méningé. Faciès transformé, engraisse.

Examen du fond d'œil : disparition de toute stase.

P. L., le 20 :

6 éléments;

Réinjection de 12 centimètres cubes intrarachidien pour la dernière fois.

Examen du sang :

G. R. 5 millions;

G. B. 3.600.

Traitement pendant cette période : 2 gr. 60 à 3 gr. de septoplix pour 24 heures

L'enfant sort de la clinique le 6 mai en excellent état général et local : conduits secs, tympanes fermés, plaies mastoïdiennes cicatrisées.

Résumé. — Méningite otogène apparue brusquement le 28^e jour après mastoïdite double chez un enfant dont l'état général était mauvais et s'aggravait de jour en jour, sans qu'aucune anomalie locale oto-mastoïdienne n'indique impérieusement la nécessité d'une réintervention.

Pendant 24 heures, la composition du liquide céphalo-rachidien liquide clair avec 240 lymphocytes, sans germes à l'examen direct, fait craindre une méningite tuberculeuse, d'autant que le passé pulmonaire de l'enfant est chargé et sa cutiréaction positive.

En réalité cette méningite lymphocytaire ne précède que de quelques heures une méningite purulente septique (2.000 éléments et streptocoques à l'examen direct).

Le dépistage très précoce de cette méningite permet la mise en œuvre immédiate du traitement sulfamidé.

En 12 heures, après absorption de 2 grammes de septoplix uniquement par voie buccale :

1° Disparition des germes à l'examen direct et liquide céphalo-rachidien stérile;

2° Passage remarquable du sulfamide dans le liquide C. R. puisqu'on en décèle 5 milligrammes par 100 centimètres cubes dans la ponction lombaire du lendemain matin.

Dès la 3^e P. L. alors que l'enfant n'a reçu que :

9 grammes de septoplix per os, 40 centimètres cubes de solution de sulfamide intrarachidienne (à 0,85 %) et n'a subi aucune intervention nouvelle (contrairement au dogme classique).

Les signes méningés sont en pleine régression.

La température à 37°.

La suppuration bilatérale des conduits qui avait repris les jours précédents disparaît et la séroolgie rachidienne passe de 2.000 polyn à 162.

La durée totale du traitement au sulfamide a été de 18 jours pendant lesquels l'enfant a reçu :

1° Par voie buccale 75 grammes;

4 grammes en 24 heures les deux premiers jours;

3 gr. 50 en 24 heures les deux jours suivants;

2 gr. 50 à 3 grammes en 24 heures pendant les 16 jours suivants (du 30 avril au 6 mai).

2 gr., 1 gr., 0 gr. 50 en 24 heures, pendant les 6 jours suivant (du 30 avril au 6 mai).

2° Par voie intrarachidienne (solution à 0,85 % de 1162 F) 72 centimètres cubes en 6 P. L. (les 9, 10, 11, 12, 14 et 20 avril).

Aucun autre médicament n'a été donné. Seules ont été faites des injections de sérum glucosé ou salé sous-cutané ou rectal, des injections d'extrait de foie, et deux hétéro-hémothérapies de 20 centimètres cubes

Troubles observés : cyanose assez marquée; oligurie facilement compensée par le sérum; anémie légère.

OBSERVATION IV

*Observation de MM. R. MASPETIOL et H. MASCHAS,
service de M. le professeur RATHERY*

(Société médicale des Hôpitaux de Paris, déc. 1938)

Mme B..., âgée de 52 ans, ménagère, entre dans le service de notre maître M. le professeur RATHERY, le 9 mai, à 19 heures avec le diagnostic d'état grave avec réaction méningée. En effet, on se trouve en présence d'une malade prostrée, répondant mal aux questions qu'on lui pose, pâle, au facies tiré. La température est à 40°, le pouls rapide et filant à 130, la respiration superficielle. Il n'existe aucune paralysie, mais de la raideur très marquée à

la nuque, moins marquée aux membres inférieurs, un signe de Kernig.

Devant ce tableau on fait une ponction lombaire qui retire un liquide très louche; on fait une injection intrarachidienne de 20 cc. de sérum antiméningococcique polyvalent et 40 cc. de sérum sous-cutané, bien qu'il n'existe aucun signe infectieux autre que la température (ni splénomégalie, ni hépatomégalie, ni éruption cutanée ou muqueuse). En outre, on associe à l'injection de sérum l'injection de 4 grammes de para-aminophénylsulfamide (1162 F).

Le lendemain matin, la malade quasi-immobile dans le décubitus dorsal, reste prostrée et abattue, répond difficilement et mal aux questions qui lui sont posées. Néanmoins, nous arrivons à apprendre que, depuis huit jours environ, la malade souffre de l'oreille droite, otalgie s'étant accompagnée d'un écoulement auriculaire; nous ne pouvons préciser davantage la succession des événements.

Actuellement la malade se plaint de céphalée violente et vomit. Le pouls est rapide, le cœur sourd, la tension artérielle à 12-7, la respiration superficielle, la température à 37°5, les urines rares, foncées, albumineuses.

L'examen physique met en évidence une hyperesthésie cutanée diffuse, une raideur très marquée de la nuque, un signe de Kernig, un signe de Brudzinski. Il n'existe pas de paralysie des nerfs craniens, les pupilles réagissent normalement, la malade peut boire sans aucune gêne. Les réflexes tendineux sont exagérés, les réflexes cutanés sont normaux, le réflexe cutané plantaire se fait en flexion.

L'examen somatique, outre quelques râles congestifs aux deux bases pulmonaires, est négatif.

Par contre, l'examen de l'oreille droite montre un tympan rouge et bombant. La pression de la région mastoïdienne droite ne semble pas douloureuse; il n'existe aucun signe labyrinthique, il n'y a pas d'écoulement de pus par l'oreille.

Enfin, l'examen du liquide céphalo-rachidien retiré la veille montre : un liquide louche; 105 éléments par

millimètres cube, dont la majorité est formée de polynucléaires altérés; l'albuminorachie est à deux grammes; la glycorachie à 0 gr. 69; le Wassermann est négatif avec extrait simple et extrait cholestériné; la réaction de Takata-Ara montre une réaction méningitique non syphilitique; la réaction de Pandy est très positive; le benjoin colloïdal donne une floculation totale aux 6^e et 7^e tube, partielle aux 8^e et 9^e et totale du 10^e au 15^e tube.

L'examen microscopique montre de très rares diplocoques ne prenant pas le Gram; de nombreux diplocoques lancéolés Gram positif. Des cultures sur gélose acide reproduisent le même germe. Le germe ne tue pas la souris, n'éclaircit pas le milieu à la bile.

Ajoutons que l'hémoculture est négative; l'urée sanguine est de 0 gr. 55; la formule sanguine est la suivante: globules blancs 9.000; globules rouges 3.900.000; l'hémoglobine 80 p. 100; polynucléaires, 80 p. 100; eosinophiles 1 p. 100; lymphocytes 17 p. 100; monocytes, 2 p. 100.

Le même jour, nous opérons la malade dans le service de notre maître le Dr RAMADIER. Nous pratiquons une mastoïdectomie: lésions d'ostéite diffuse étendue à toute l'apophyse. Résection de l'apex, mise à nu du sinus. Les lésions osseuses sont surtout importantes en avant du sinus; mise à nu des méninges cérébelleuses et cérébrales; celles-ci sont altérées et fongueuses; du pus abondant sortant de l'antra, nous pratiquons par précaution un évidement; mise à nu des méninges qui ne semblent pas être altérées à ce niveau.

Nous continuons le traitement à base de paraminophénylsulfamide: nous donnons 4 grammes par jour pendant trois jours, puis nous diminuons progressivement cette dose.

Le lendemain de l'opération, l'état de la malade s'améliore nettement; elle sort de son subcoma mais la raideur et Kernig persistent toujours; la température oscille entre 37°6 et 38°6.

Le 11 mai, l'amélioration persiste; la malade est tout à fait consciente, la raideur de la nuque diminue; une nouvelle ponction lombaire montre: un liquide légèrement

teinté de rouge; 300 éléments par millimètre cube avec prédominance de lymphocytes; il existe encore quelques rares polynucléaires à peine altérés. L'abulminorachie est de 0 gr. 70. Il n'existe pas de germes visibles de l'étalement, la culture est négative.

Les jours suivants, l'amélioration clinique s'accroît et est confirmée par une nouvelle ponction lombaire faite le 14 mai, qui montre un liquide céphalo-rachidien presque clair contenant 17 éléments par millimètre cube, parmi lesquels la majorité sont des lymphocytes avec quelques polynucléaires intacts; l'albumine rachidienne est de 0 gr. 65; nous ne trouvons pas de germes à l'examen direct et la culture fut de nouveau négative.

Le 16 mai, la température est à 37°2, les signes cliniques de méningite ont totalement regressé et la malade quitte l'hôpital complètement guérie après avoir reçu 22 grammes de paraminophénylsulfamide.

En résumé, voici une malade atteinte de méningite purulente streptococcique d'origine otitique guérie grâce à l'opération à laquelle on a associé la paraminophénylsulfamide.

OBSERVATION V

*Observation de MM LEHELLE, THÉVENARD et CHAROUSSET
Société Médicale des Hôpitaux (mars 1939)*

Mme P. Hortense, 47 ans, décolleteuse, qui ne présente aucun passé pathologique à retenir, est prise brusquement, le 5 septembre 1938, en pleine santé, d'une céphalée intense qui va en s'accroissant les heures suivantes et l'oblige à s'aliter. Cette céphalée s'accompagne bien vite de vomissements et dès le lendemain d'une légère raideur de la nuque. Pendant 16 jours, la malade est soignée chez elle. Les vomissements du début cessent mais la céphalée demeure permanente, très intense, à prédominance pariétale, entraînant de l'insomnie. Cette céphalée est rebelle à tous les traitements antinévralgiques banaux suivis

par la malade et s'accompagne toujours de raideur de la nuque, d'une température à 38°5-39°.

Le 21 septembre 1938, donc 17 jours après le début apparent de la maladie, elle se décide à entrer à l'hôpital.

A son entrée dans le service, elle présente un syndrome méningé typique. Elle est dans un état d'obnubilation très net qui rend son interrogatoire difficile. Elle se plaint d'une céphalée pariétofrontale très douloureuse, de photophobie.

Son facies est altéré, ses traits tirés, son teint légèrement terreux.

L'examen clinique permet de constater une raideur de la nuque manifeste, une raie méningitique typique, un signe de Kernig net.

Il n'y a aucune modification des réflexes tendineux. Les réflexes cutanés plantaires se font en flexion. Il n'y a pas de paralysies oculaires ni de signe d'Argyll. On ne constate pas de troubles urinaires. Les vomissements du début ont cessé et la constipation, habituelle chez cette malade, est opiniâtre.

L'examen de l'appareil génital est normal. Il n'y a pas d'otorrhée visible et la pression des mastoïdes n'est pas douloureuse.

Le pouls est régulier à 80, la température à 37°9.

Ce syndrome méningé est caractéristique et nous pratiquons immédiatement une ponction lombaire. Le liquide s'échappe facilement par l'aiguille, il n'est pas épais, mais recueilli dans le tube, il est très nettement trouble.

L'hémoculture n'a pu être pratiquée.

Avant tout autre examen du liquide, étant donné l'heure tardive à laquelle la malade est admise dans le service, le traitement suivant est institué :

— injection intra-musculaire de 50 cc. de sérum anti-méningococcique polyvalent;

— injection intra-musculaire de une ampoule de Rubiazol;

— administration par voie buccale de 1 gr. 50 de Rubiazol.

Le lendemain 22 septembre, l'état de la malade demeure le même. Le syndrome méningé ne s'est pas modifié.

L'examen du liquide céphalo-rachidien, montre de très nombreux éléments cellulaires : polynucléaires non altérés, des globules rouges en amas, aucun germe visible et pas de bacilles de Koch après centrifugation.

Le liquide céphalo-rachidien est ensemencé et en 24 h. les cultures examinées montrent du streptocoque à l'état de pureté.

Nous instituons alors un traitement par le 1162 F. à la dose de 3 grammes par jour des deux premiers jours, puis de 4 grammes par jour les 8 jours suivants, exclusivement par voie buccale.

Une nouvelle ponction lombaire est faite le 24 septembre, trois jours après la première. Le liquide est toujours trouble, s'écoule lentement par l'aiguille, il n'est pas épais. Son examen le montre contenant de très nombreux polynucléaires non altérés. Il n'y pas de germe visible mais la culture en 24 heures donne du streptocoque.

Par ailleurs, le liquide céphalo-rachidien contient 0 gr. 60 d'albumine.

La réaction du Benjoin colloïdal donne le résultat suivant : 000 00 222 222 000 00.

Nous poursuivons le traitement par le 1162 F par voie buccale et en 12 jours, le syndrome méningé s'atténue petit à petit pour disparaître complètement. La nuque redevient souple, la céphalée diminue chaque jour. Nous poursuivons encore l'administration du 1162 F pendant 10 jours aux doses de 1 gr. 50 par jour.

Au total, la malade a reçu pendant toute la durée du traitement 52 gr. 50 de Paraphénylsulfamide sans avoir dépassé la dose de 4 gr. par jour.

Pendant le traitement, aux doses de 4 gr. par jour per os, la malade a présenté un état de cyanose du visage très caractéristique. Cette cyanose ne s'est accompagné d'aucune modification sanguine, d'aucune altération du pouls, ni de T. A., ni d'aucun trouble rénal.

Une troisième et dernière P. L. a été faite le 17 octobre alors que le syndrome méningé n'existait plus clinique-

ment. Le liquide retiré était parfaitement clair à la ponction. Il contenait 0 gr. 28 d'albumine et 13 éléments à la cellule de Nagratta. La culture n'a plus montré de streptocoque. La réaction de benjoin colloïdal a donné le résultat suivant 000 00 222 000 000 00.

Actuellement notre malade paraît donc parfaitement guérie comme en témoigne l'examen du liquide céphalo-rachidien.

Nous avons cherché à déceler la porte d'entrée du streptocoque, agent causal de cette méningite, mais nos investigations sont restées vaines. On ne retrouve, en effet dans les antécédents immédiats ou lointains de cette malade, aucun signe d'infection, même atténuée. L'examen de l'appareil génital, celui des sinus craniens et de la face, l'examen des oreilles et des mastoïdes se sont révélés constamment négatifs. La porte d'entrée demeure donc inconnue et c'est là le point assez particulier de cette observation.

Le diagnostic de méningite à streptocoque a cependant été contrôlé par le laboratoire et la guérison tant clinique que bactériologique ne fait pas de doute le liquide céphalo-rachidien étant actuellement stérile à la culture. Il faut dire cependant que l'identification du germe n'a été basée que sur ses caractères morphologiques colorants et culturels.

Cette observation de méningite à streptocoque nous a paru digne d'être présentée, car elle apporte un nouvel argument en faveur de la paraphénylsulfamide qui semble vraiment, comme en témoignent des observations déjà assez nombreuses, être une arme de premier ordre dans le traitement des méningites à streptocoque, toujours si graves autrefois.

CONCLUSIONS

I. — En résumé, aux Allemands (DOMAGK, MIETZCH et KLARER) revient le mérite fondamental d'avoir montré la possibilité d'un traitement chimique des maladies infectieuses par les matières colorantes, mais l'attribution erronée des propriétés anti-bactériennes à la double liaison azoïque avait engagé les recherches dans une impasse et il semblait impossible de dépasser une certaine activité, celle de la matière première elle-même; la mise en évidence des propriétés thérapeutiques du paraminophénylsulfamide (1162 F) a permis d'orienter les recherches dans une voie différente, celle des dérivés organiques incolores du soufre.

Il est, de plus, hors de doute qu'un grand pas a été fait dans la compréhension du mécanisme de la chimiothérapie anti-streptococcique du jour où l'on a utilisé, dans les expériences de laboratoire, le paraminophénylsulfamide et où l'on put ainsi, par des expériences effectuées *in vitro*, mettre en évidence une certaine action directe de ce corps sur le streptocoque. Ainsi devient-il possible, en réunissant l'ensemble des documents publiés pendant ces trois dernières années, de conclure que l'aminophénylsulfamide exerce directement et sans transformation préalable, une action toxique sur le streptocoque qui se trouve alors particulièrement vulnérable et est secondairement détruit et éliminé par les processus normaux de défense de l'organisme.

II. — D'autre part, le traitement de la méningite à streptocoque par le p. aminophénylsulfamide a donné des résultats incontestables et a transformé complètement le pronostic autrefois si grave de cette maladie.

Les doses que nous conseillons chez l'adulte, *per os*, sont de 8 gr. environ par jour; dose que l'on répartira dans les vingt-quatre heures, à raison d'une prise toutes les deux heures. Dès qu'une amélioration sera nette, on

diminuera la dose à 6 grammes, puis à quatre grammes par jour. Chez l'enfant, on pourra donner au début, 0,15 cgr. par kilogram et 0,10 cgr. par la suite. Le traitement doit être poursuivi longtemps, jusqu'à guérison complète.

Nous pensons que dans les formes particulièrement sévères, tenaces, où il faut frapper vite et fort, il peut y avoir intérêt à injecter du sulfamide par voie lombaire.

Le 1162 F, contrairement à la sulfamidochrysoïdine qui exerce, par voie rachidienne, une action irritante, est toujours bien supporté et ne donne aucune réaction. Nous conseillons, lorsque cette voie sera mise en œuvre, d'injecter 10 à 20 cc., après avoir retiré une quantité égale ou supérieure de liquide céphalo-rachidien, d'une solution de sulfamide à 0,85 %. Ce traitement par voie rachidienne sera suspendu dès que les germes auront disparu du liquide céphalo-rachidien et que ce liquide se sera éclairci.

Toutefois, même si l'on n'introduit pas de sulfamide par voie rachidienne, on devra faire chaque jour une ponction lombaire qui permettra de suivre l'évolution de la maladie et qui agira favorablement en drainant les méninges. De plus, dans toutes les méningites à streptocoques secondaires, il faudra intervenir chirurgicalement sur le foyer primitif pour tarir la source d'infection.

Enfin si le paraaminophénylsulfamide est un composé chimique universellement utilisé aujourd'hui, et avec juste raison, néanmoins il serait maladroit d'affirmer que son efficacité parfois extraordinaire, n'a pas comme contre-partie une certaine action d'intolérance ou toxique qui peut être dangereuse, si son diagnostic n'est pas précocement fait.

Vu :

LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THESE :
GUILLAIN.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- BLISS, LONG. — The activation of « Prontosil Solution » in vitro by réduction with Cystéine Hydrochloride (*Bull. of the Johns, Hopkins Hospital* **60**, p. 149, 1937).
- Observations on the Mode of action of Sulfanilamide (*J. Am. Med. Assoc.* **109**, p. 1.524, 1937).
- BUTTLE, GRAY, STEPHENSON. — Protection of mice against streptococcal and other infections by p. aminobenzènesulphonamide and related substances (*Lancet* **230**, p. 1.286, 1936).
- COLEBROOK, BUTTLE, O'MEARA. — The Mode of action of para-aminobenzènesulphonamide and frontosil in hémolytic streptococcal infection (*Lancet* **231**, p. 1.323, 1936).
- COLEBROOK, KENNY. — Treatment of Human Suerperal infections, and of Experimental infections in mice, with Frontosil (*Lancet* **230**, p. 1.279, 1936).
- DEVERNOIX. — Pronostic et traitement des méningites septiques otogènes par le para-aminophényl-sulfamide (1162 F). (*Thèse de Paris*, juillet 1938).
- DOMAGK. — Ein Beitrag zur chemotherapie der bakteriellen infektionen (*Deutsche. Med. Wochnschr.* **61**, p. 250, 1935).
- FOURNEAU, TREFOUËL (M. Mme), NITTI, BOVET. — Action du paraminophénylsulfamide sur les moisissures (*C. R. Soc. Biol.*, **122**, p. 652, 1936).
- FÜLLER. — Is p. aminobenzenesulfonamide the active agent in Prontosil Therapy ? (*Lancet* **232**, p. 194, 1937).
- GLEY et GIRARD. — Un nouveau dérivé de la Sulfamido-chrysoïdine très actif contre l'infection streptococcique (*Presse Médicale*, p. 1.775, 1936).
- HALPHEN, MARTIN (A.) et BIGNOTTI. — Méningite à streptocoques, d'origine mastoïdienne, guérie par ingestion et injection intra-rachidienne de Sulfamide (*An. d'Oto-Laryng.*, p. 103, nov. 1938).
- KELLNER. — Etude sur l'élimination de la Sulfamido-chrysoïdine (*Thèse de Paris* 1936).
- LÉCHELLE, THÉVENARD, CHAROUSSET. — Méningite à streptocoque, chez une adulte, traitée et guérie par le paraminophénylsulfamide (*Société Méd. des Hôp. de Paris*, mars 1939).

MARTIN (R.) et DELAUNAY (A.). — Méningite purulente primitive à streptocoques hémolytiques, guérie par le p.-aminophénylsulfamide (*Société de Pédiatrie de Paris*, séance du 15 juin 1937).

— L'action du 1162 F dans les méningites purulentes à streptocoques et accessoirement à méningocoques (*Presse Médicale*, n° 80, 6 octobre 1937).

— Chimiothérapie des méningites à streptocoques. Sa thérapeutique actuelle par le para-amino-phénylsulfamide (*Le Journal Médical Français*, mai 1938).

MARTIN (R.). — Traitement des méningites purulentes à streptocoques par le para-amino-phénylsulfamide par la voie intrarachidienne et du dosage de ce produit dans le liquide céphalo-rachidien (*Société Médicale des Hôpitaux*, 17 juin 1938).

— Conduite du traitement des méningites purulentes par le 1162 F (*Paris-Médical*, 5 novembre 1938).

MASPETIOL et H. MASCHAS. — Méningite purulente otogène guérie par mastoïdectomie associée à la para-amino-phénylsulfamide (*Société Méd. des Hôpitaux*, 25 novembre 1938).

MARSHALL, CUTTING, EMERSON. — Paraminobenzènesulfonamide, absorption and excretion : Method of Determination in Urine and Blood (*J. Am. Méd. Assoc.* **108**, p. 953, 1937).

NITTI, BOVET, — Activité du p. aminophénylsulfamide sur les infections streptococciques expérimentales de la souris et du lapin (*C. R. Soc. de Biol.*, **120**, p. 756, 1935).

— La chimiothérapie des infections microbiennes et les nouveaux essais de traitement et de prévention des streptococcies (*Revue d'Immunologie*, p. 450, 1939).

— Les septicémies streptococciques expérimentales et leur traitement par le paraminophénylsulfamide (*Bull. de l'Acad. des Sciences*, p. 1.221, 1936).

NITTI, BOVET, DEPIERRE. — Action des dérivés du p.-aminophénylsulfamide (1162 F) sur les streptocoques hémolytiques *in vitro* (*C. R. Soc. Biol.*, **124**, p. 16, 1937).

NITTI, SIMON. — Etat actuel de la chimiothérapie antistreptococcique (*Paris Médical*, juin 1937).

OMBRÉDANNE (M.) et THIROLOIX (P.). — Un cas de méningite otogène guéri par chimiothérapie (sulfamide par voie buccale et intrarachidienne) (*Ar. d'Oto-Laryng.*, p. 1.104, nov. 1938).

OSGOOD. — Culture of Human Marrow. Studies of the Mode of action of Sulfanilamide (*J. Am. Méd. Assoc.* **110**, p. 349, 1938).

POULAIN. — Contribution à l'étude expérimentale de la sulfamidochrysoïdine et de quelques-uns de ses dérivés (*Thèse de Paris* 1936).

RICHARD (Georges). — Contribution à l'étude de la chimiothérapie des Méningites à streptocoques (*Thèse de Paris*, 1937).

TREFOUËL (M. Mme), NITTI, BOVET. — Le mode d'action du para-aminophénylsulfamide et des dérivés azoïques dans les septicémies streptococciques expérimentales (*La Presse Médicale*, p. 859, 1937).

— Données expérimentales sur la chimiothérapie des maladies infectieuses (*An. Médico-Chirurgicales*, mars 1938).

WHITBY. — An experimental assesment of the therapeutic efficacy of amino compounds (*Lancet* **232**, p. 1.517, 1937).

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.	11
Données expérimentales sur l'activité du paraminophénylsulfamide à l'égard des infections streptococciques.	
Action du p. aminophénylsulfamide sur les infections à streptocoque.	16
Modalité de l'action du p. aminophénylsulfamide sur les infections streptococciques.	27
Quelques observations de méningites purulentes à streptocoques, guéries par le paraminophénylsulfamide.	35
CONCLUSIONS.	59
BIBLIOGRAPHIE.	61